



Universidade de Brasília – UnB  
Faculdade de Ciências da Saúde – FS  
Curso de Farmácia

**O MAL DO SÉCULO: Como o avanço da ciência pode moldar o  
comportamento depressivo em pacientes com doenças crônicas?**

Aluna: Kleyslaine de Jesus Bragança

Orientadora: Vania Moraes Ferreira

Brasília- DF

2018



Universidade de Brasília – UnB  
Faculdade de Ciências da Saúde – FS  
Curso de Farmácia

**O MAL DO SÉCULO: Como o avanço da ciência pode moldar o comportamento depressivo em pacientes com doenças crônicas?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia, da Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do grau de graduado em Farmácia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Vania Moraes Ferreira

Brasília – DF

2018

KLEYSLAINE DE JESUS BRAGANÇA

**O MAL DO SÉCULO: Como o avanço da ciência pode moldar o  
comportamento depressivo em pacientes com doenças crônicas?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de graduado em Farmácia

Aprovada em 07 de novembro de 2018

BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE  
CURSO

---

**Profa. Dra. Vania Moraes Ferreira**  
(Orientadora)  
Universidade de Brasília  
Departamento de Processos Biológicos Básicos

---

**Profa. Dra. Adriana Manso MelchiadesNozima**  
Universidade de Brasília  
Departamento de Processos Psicológicos Básicos

---

**Profa. Dra. Letícia Farias Gerlack**  
Universidade de Brasília  
Departamento de Farmácia

“Nunca despreze as pessoas deprimidas.  
A depressão é o último estágio da dor humana.”

AUGUSTO CURY

Dedico este trabalho aos meus pais, que sempre fizeram o possível e o impossível para que eu pudesse alcançar meus sonhos e a Deus por sempre me mostrar que sempre posso superar minhas expectativas e que sou capaz.

## **AGRADECIMENTOS**

- A Deus, pela graça alcançada de concluir este curso, que muito vai me enriquecer profissionalmente.
- A Universidade de Brasília, por ter me acolhido e pela oportunidade de concluir o curso de Farmácia que tanto vai me valorizar profissionalmente.
- A Faculdade de Ciências da Saúde por oferecer ferramentas intelectuais e acadêmicas para minha formação.
- Ao corpo docente, por todos os ensinamentos que me, com certeza, me fizeram crescer e amadurecer intelectualmente.
- A minha orientadora, Profa. Vania Ferreira, por me instruir e ajudar na realização deste trabalho.
- Aos meus amigos da Faculdade, Maria Thauanna, Lizie, Natália, Sophia, Ana Carolina, Larissa e Tatiana por sempre me incentivar e me ajudar durante toda jornada acadêmica.
- Aos meus amigos Alexandre, Jessica, Suellen e Mylena por toda ajuda que sempre me ofereceram.
- A minha irmã Keytiane de Jesus Bragança Santiago e aos meus pais pelo apoio na realização deste trabalho e garantir meios para que ele pudesse ser concluído.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Imagens do volume do hipocampo de um indivíduo saudável e de um indivíduo com depressão .....	15
<b>Figura 2</b> - Imagem estrutura tridimensional do BDNF. ....	16
<b>Figura 3</b> - Mecanismo de ação dos inibidores da monoaminooxidase.....	19
<b>Figura 4</b> - Ação dos antidepressivos tricíclicos.....	21
<b>Figura 5</b> - Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina.....	22
<b>Figura 6</b> - O ciclo das fases do sono.....	39
<b>Figura 7</b> - Tender points é pontos dolorosos específicos em sítios anatómicos previamente estabelecidos. ....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADT .....	Antidepressivos tricíclicos
BNDE .....	Fator neutrófilo derivado do cérebro
DA .....	Dopamina
NE.....	Noradrenalina
5-HT .....	5-Hidroxitriptamina
IMAO .....	Inibidores da Monoaminooxidase
ISRSA.....	Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2
ISRSN.....	Inibidores seletivos de recaptção de 5-HT/NE
ISRS.....	Inibidores seletivos de recaptção da serotonina
OMS .....	Organização Mundial de Saúde



## RESUMO

A depressão é uma doença debilitante, tendo uma maior prevalência em pacientes que sofrem de doenças crônicas. Essa associação resulta em um pior desfecho e agravo da saúde do paciente, independente qual forma se dá para essa associação. O objetivo do presente estudo é analisar as doenças crônicas que estão associadas à depressão, mostrando as principais complicações dessa associação e discorrer sobre fármacos utilizados no tratamento. As doenças crônicas de maior destaque, segundo a Organização Mundial de Saúde, que estão comumente associados com a depressão, são as doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, renais, e síndromes dolorosas crônicas. A metodologia foi desenvolvida por meio de uma revisão de literatura, de cunho descritivo, usando-se livros e artigos de relevância nacional e internacional, provenientes das bases científicas Pubmed, Science Direct, Scielo, entre outras. Dentre os principais resultados, observou-se que pacientes com doenças crônicas e que tem a depressão diagnosticada, são os que tem maiores riscos de desenvolver alterações biológicas. A presença de doenças crônicas também está associada à qualidade de vida, isto porque quanto mais doenças crônicas o paciente for acometido, menor será a sua qualidade de vida. Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) foi a classe medicamentosa de escolha em pacientes cardíacos, diabetes e síndromes dolorosas crônicas. Não se tem estudos suficientes para avaliação farmacológica na associação depressão e doenças renais. Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) melhoram os distúrbios do sono e diminui as alterações de humor em pacientes com fibromialgia. Os inibidores da MAO (IMAOs) são contraindicados nos pacientes com doença arterial coronariana. Os psicoestimulantes, por sua vez, são eficazes e indicados para o tratamento da depressão em pacientes com câncer em fase terminal ou em pacientes graves. Dessa maneira, conclui-se que, apesar de haver uma gama de alternativas farmacológicas, para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, há ainda necessidade de mais pesquisa sobre a associação da depressão a esses tipos de doenças, tanto em relação ao tratamento farmacológico quanto às causas patológicas.

**Palavras-chave:** Antidepressivos, Comorbidades crônicas, Depressão, Doenças crônicas.

## **ABSTRACT**

Depression is a debilitating disease, having a higher prevalence in patients suffering from chronic diseases. This association results in a worse outcome and aggravation of the patient's health, regardless of the form of this association. The objective of the present study is to analyze the chronic diseases that are associated with depression, showing the main complications of this association and discussing drugs used in the treatment. The most prominent chronic diseases, according to the World Health Organization, which are commonly associated with depression, are cardiovascular diseases, diabetes, cancer, kidney, and chronic pain syndromes. The methodology was developed through a descriptive literature review, using books and articles of national and international relevance, from the scientific databases Pubmed, Science Direct, Scielo, among others. Among the main results, it was observed that patients with chronic diseases and those with diagnosed depression are those who are at greater risk of developing biological alterations. The presence of chronic diseases is also associated with quality of life, because the more chronic diseases the patient is affected, the lower their quality of life. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) were the drug class of choice in cardiac patients, diabetes, and chronic pain syndromes. There are not enough studies for pharmacological evaluation in the association between depression and renal diseases. Tricyclic antidepressants (ADTs) improve sleep disorders and decrease mood changes in patients with fibromyalgia. MAO inhibitors (MAOIs) are contraindicated in patients with coronary artery disease. Psychostimulants, in turn, are effective and indicated for the treatment of depression in patients with end-stage cancer or in critically ill patients. Thus, it is concluded that, although there is a range of pharmacological alternatives for the treatment of chronic non-transmissible diseases, there is still a need for more research on the association of depression with these types of diseases, both in relation to pharmacological treatment and causes.

**Keywords:** Antidepressants, Chronic comorbidities, Depression, Chronic diseases.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1 DEPRESSÃO .....	13
1.1.1 Fisiopatologia da depressão .....	14
1.1.2 Antidepressivos .....	17
1.1.3 Interações medicamentosas .....	24
1.2 DOENÇAS CRÔNICAS .....	26
1.3 DEPRESSÃO E DOENÇAS CRÔNICAS .....	27
1.3.1 Diagnóstico da depressão em pacientes com outras comorbidades clínicas .....	28
1.3.2 Comorbidades clínicas .....	28
<b>2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>41</b>
<b>3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>48</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é definida como uma perturbação que causa uma incapacidade, liderando a lista de patologias mais preocupantes em nível mundial (MURRAY et al., 1996). Uma das preocupações deve-se à baixa aderência aos medicamentos e maiores gastos com a saúde (LUSTMAN; CLOUSE, 2005). Dessa maneira, ela causa limitações e prejuízos importantes à pessoa, à família e à sociedade. Existe uma necessidade de se analisar os motivos do subdiagnóstico e o subtratamento dos pacientes que estão deprimidos e que possui outras comorbidades clínicas (TENG et al., 2005).

O tratamento dessa doença tem sido aplicado de forma cada vez mais específica, tanto na biologia quanto na psicologia, que trabalham de maneira conjunta, para permitir um resultado adequado (BAHL 1999). Ela tem um diagnóstico considerado problemático, principalmente porque muitos dos seus sintomas podem ocorrer em indivíduos que tem doenças crônicas (COOPER et al., 2002; TENG et al., 2005). As doenças físicas podem também colaborar para a fisiopatologia da depressão, seja de forma direta por meio dos fármacos ou por meio das suas consequências sociais (ALEXOPOULOS et al., 2002).

Considerando a gravidade das inúmeras problemáticas envolvendo o quadro de depressão, este trabalho procurou dar ênfase às doenças crônicas que estão a ela associadas, discorrendo sobre as suas principais complicações e mostrar as formas de diagnósticos e as possíveis formas de tratamento. Para atingir esse objetivo, foi feita uma revisão de literatura, de cunho descritivo, fazendo-se uso de livros e artigos de relevância nacional e internacional, das bases Pubmed, Science Direct, Scielo, entre outras. As associações mais comuns e de interesse desse estudo foram as doenças que não são transmissíveis, e que estão comumente associados com a depressão, como as doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, renais e outras síndromes dolorosas crônicas.

## 1.1 DEPRESSÃO

A depressão pode ser definida como distúrbios psicopatológicos que se diferenciam quanto aos sintomas, à gravidade da doença e o prognóstico (SOUZA et al., 2001). Normalmente, a depressão tem características clínicas como: humor depressivo, irritabilidade, diminuição das funções psíquicas, energia diminuída, perda total ou parcial do sentimento de alegria/prazer e interesse, dificuldade para concentrar e pensamentos negativos. Algumas pessoas apresentam sintomas físicos e psicológicos. Essa doença se manifesta com variações diferentes em cada indivíduo (BIEDERMAN et al., 2001).

Além disso, ela também pode estar incluída nas manifestações de doenças físicas, em efeito adverso de um medicamento ou na manifestação causada por alterações dos neurotransmissores em pessoas geneticamente predispostas (MASCI, 2000). Pode também surgir em quadros clínicos diferentes, quando se tem uma situação de estresse, ou em uma situação social e econômicas contrária ao seu habitual (DEL PORTO, 1999).

Não são só as doenças físicas ou o tratamento, que podem desencadear ou aumentar os distúrbios depressivos, a depressão por si só pode também acelerar ou agravar as doenças. É uma associação bidirecional. A depressão tem sido prevalentemente associada com as doenças crônicas, isto é, quanto maiores forem os seus sintomas maiores também serão a sua comorbidade física (BISSCHOP et al., 2004; DUARTE et al., 2007; MILLS 2001; POLSKY et al., 2005).

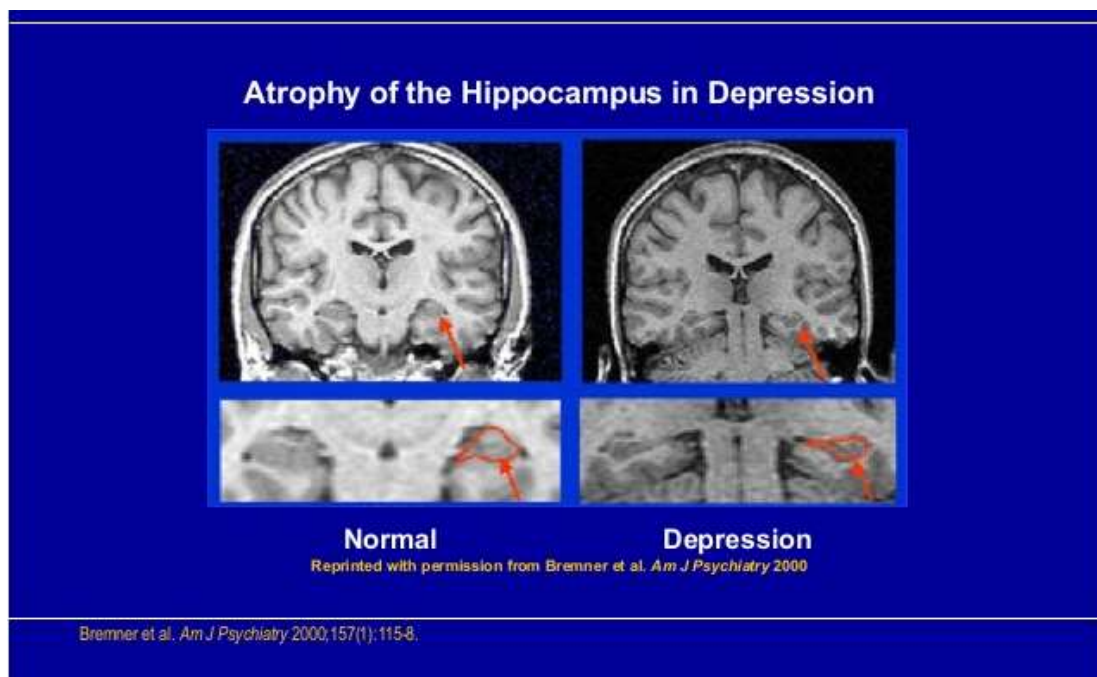
Pacientes com doenças crônicas e que tem a depressão diagnosticada, são pacientes com maiores riscos de tanto aumentar quanto de desenvolver alterações biológicas. Podem também possuir limitações de sua rotina diária, o que aumenta as chances de desenvolverem a depressão (BOING et al., 2012).

Mesmo existindo tratamento farmacológico e psicológico eficazes, existe acúmulo de novos casos. Um melhor controle pode trazer oportunidades para melhorar o papel de toda a equipe da saúde e apontar as populações de risco e que estão com o atendimento inadequado (HARRIS et al., 2015).

### **1.1.1 Fisiopatologia da depressão**

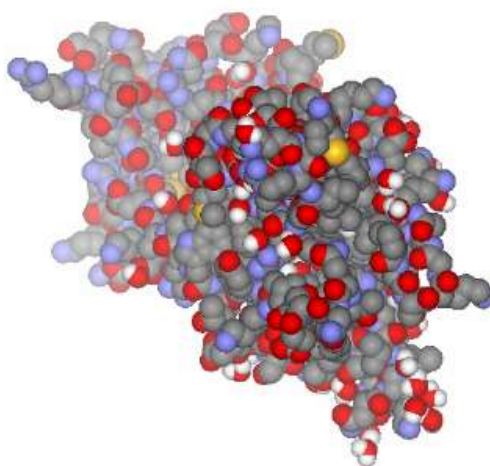
A fisiopatologia da depressão ainda não é totalmente esclarecida. Estudos mostram que ocorre uma diminuição das monoaminas como, por exemplo, norepinefrina, serotonina, dopamina e acetilcolina (PERITO; FORTUNATO, 2012). A hipótese monoaminérgica é a mais aceita, devido à ação dos antidepressivos sobre os neurotransmissores, que uma vez restaurando seus níveis, principalmente no sistema noradrenérgico e serotoninérgico, os sintomas do paciente tendem a melhorar (DRZYZGA et al., 2009).

A partir do surgimento dessa hipótese, outras surgiram de maneira mais complexa, focando em alteração nos sistemas dos neurotransmissores e as adaptações celulares e moleculares dos antidepressivos. Existem propostas de alguns autores que o aumento da perda das células neuronais, onde esse fator pode contribuir para a patologia da depressão, mostra uma grande vantagem estudar os efeitos tróficos e antiapoptóticos para os medicamentos utilizados na depressão. Estudos de imagem (Figura 1) já mostraram que existe uma diminuição do volume no hipocampo em pacientes que estão deprimidos (LAFER et al., 1999).



**Figura 1** – Imagens do volume do hipocampo de um indivíduo saudável e de um indivíduo com depressão (Fonte: <http://pt.slideshare.net/hanipsych/hanipsych-biology-of-depression>).

Estudos mostram também que a diminuição de fatores de crescimento pode estar envolvida na patologia da depressão (DRZYZGA et al., 2009). É provável que uma via de sinalização participe do processo de desenvolvimento da doença. O fator neutrófilo derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*), por exemplo, é uma neurotrofina que tem função importante na sobrevivência, diferenciação e crescimento dos neurônios do sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central durante o crescimento e na vida adulta. Essa proteína tem um papel que parece ser essencial para o crescimento celular, desenvolvendo uma função importante na sobrevivência da célula, permitindo mudanças nas sinapses entre os neurônios durante a vida (AAN HET ROT et al., 2009). Em momentos de crise de depressão, O BDNF está com o seu nível diminuído. O estresse crônico parece influenciar a transcrição da neurotrofina (HASHIMOTO et al., 2004).



**Figura 2** – Imagem estrutura tridimensional do BDNF (Fonte:RCSB PDB).

Tem-se encontrado uma relação entre a depressão maior com o a lesão na via de sinalização que controla a sobrevivência da célula neuronal e neuroplasticidade com a diminuição do número e tamanho das células do hipocampo (MANJI et al., 2001). As pesquisas realizadas em tecidos *post-mortem* mostraram que a redução de BDNF, causa perda celular e uma crescente redução do volume do hipocampo e das estruturas límbicas, ocasionando mudanças na memória em alguns pacientes e outros sintomas da depressão (DRZYZGA et al., 2009).

A falta de tratamento, as recorrências ou a persistência da depressão podem favorecer a diminuição gradual do volume do hipocampo, o que explica os problemas de memória de alguns pacientes e outros sintomas da doença. São as alterações do neurotransmissor monoaminérgico dopamina estriatal que estão relacionados com a perda do prazer apresentado pelos pacientes. (AAN HET ROT et al., 2009).

A depressão também tem sido correlacionada com o sistema imunológico envolvendo processos inflamatórios (FERRARI; VILLA, 2017). Alguns estudos relataram



um aumento dos mediadores pró-inflamatórios nos pacientes com depressão, evidenciando um transtorno que pode ter como causa principal os processos inflamatórios. O mecanismo dessa hipótese é mediado por citocinas, que consegue atingir o cérebro por três mecanismos principais: 1) Por meio da via de transmissão, envolvendo os nervos aferentes primários que estão inervando no local da infecção; 2) Acontece pela crescente concentração de citocinas periféricas; e o 3) As citocinas podem passar a barreira hematoencefálica por sistemas de transporte específico saturado (DOS SANTOS et al., 2018).

### **1.1.2 Antidepressivos**

O conhecimento científico envolvendo os transtornos mentais vem se desenvolvendo cada vez mais, possibilitando uma melhor avaliação tanto nos aspectos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e indicações clínicas dos medicamentos psicotrópicos. Esses avanços têm modificado os seus usos na clínica, sendo considerados uma das classes de medicamentos mais prescritas na prática clínica (VON et al., 2017).

Os resultados dos tratamentos com os antidepressivos melhoraram os sintomas da doença em um mês de uso, em média de 60% a 70%, enquanto que a melhora com o placebo nesse mesmo prazo ficou em torno de 30% (KATZ et al., 1987). Outros tratamentos que temos são o não farmacológico, medicinas alternativas e complementares. O farmacológico e a psicoterapia caminham juntos. A depressão não tratada corretamente pode prosseguir por muito tempo, causando sérios prejuízos à vida do paciente (LAFER, 2000).

A eficácia das classes desses tipos de medicamentos é semelhante. A sua escolha é feita de acordo com as características da depressão. Existem dois pontos muito importantes no tratamento de qualquer antidepressivo: tempo correto de uso e a dose correta (SOUZA,

1999). Eles apresentam um período de latência para o efeito terapêutico e, infelizmente, a maneira que temos para saber se a resposta foi favorável ao medicamento é somente após o seu uso. As principais causas da falha da resposta dos antidepressivos são as doses inadequadas e o paciente não aderir ao tratamento (LAFER, 2000).

O uso dos antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação da serotonina são o modo mais eficiente para o tratamento da depressão; pois os medicamentos podem estar sendo administrados uma vez ao dia, mas, no caso da classe dos tricíclicos, devido aos seus efeitos adversos, mesmo que a faixa terapêutica dure 24 horas, a administração deve ser feita 2 a 3 vezes ao dia. É necessária uma investigação da existência de algum distúrbio resultante do uso dos antidepressivos, ou de outras comorbidades clínicas que estejam sendo tratadas simultaneamente, para evitar interação entre os medicamentos que não seja desejada. As opções farmacológicas para o tratamento da depressão são bastante variadas, o que traz uma flexibilidade, dando opções para uma adequação terapêutica melhor para o tratamento de cada paciente (SOUZA, 1999).

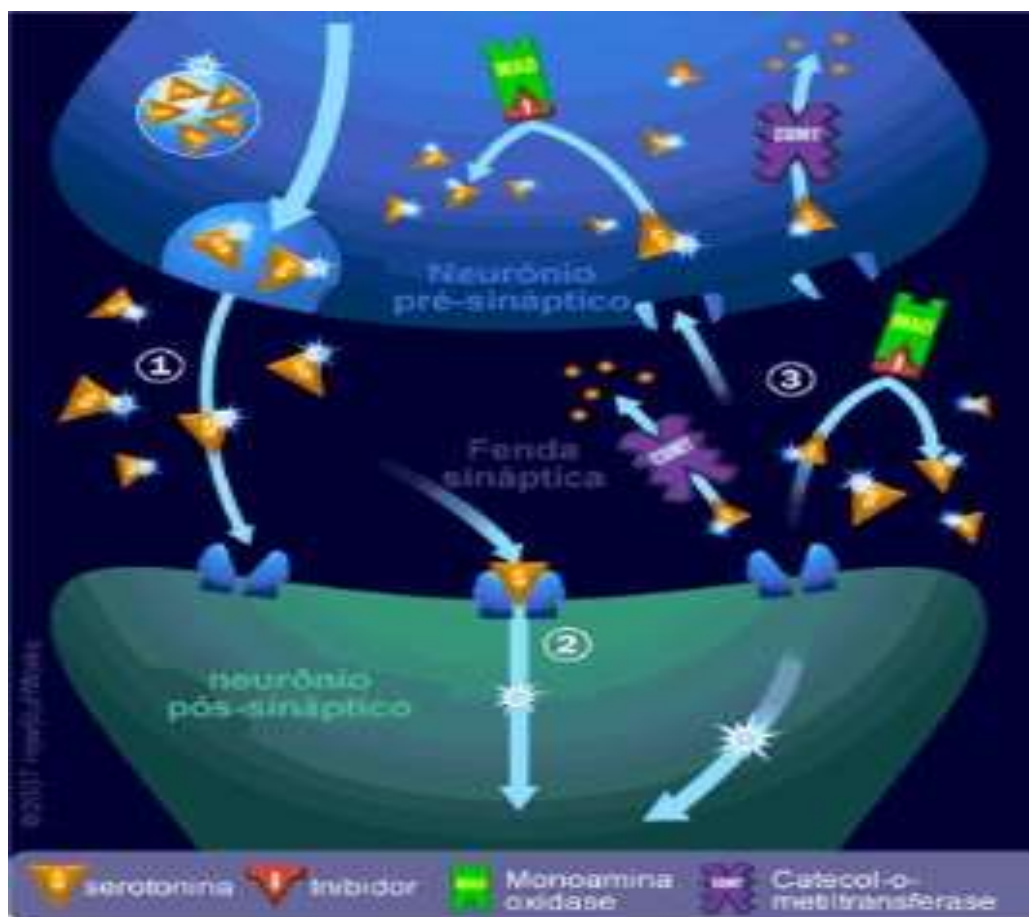
Os antidepressivos são classificados de acordo com a sua ação, o que facilita na prática clínica, já que as estruturas dos antidepressivos da nova geração não são comuns. Os antidepressivos aumentam a concentração dos neurotransmissores na fenda sináptica pela inibição do metabolismo, inibição da recaptação dos neurônios ou atuação nos receptores pré-sinápticos (MORENO et al., 1999).

### **Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)**

---

O mecanismo de ação dos IMAO é no bloqueio da enzima monoaminoxidase, enzima responsável pela destruição dos neurotransmissores, permitindo uma maior

disponibilidade deles na fenda sináptica (Figura 3). O mecanismo de ação desse bloqueio ocorre de duas formas diferentes:



**Figura 3** – Mecanismo de ação dos inibidores da monoaminoxidase. Na parte superior observa-se o bloqueio da enzima monoaminoxidase, uma das enzimas responsável pela degradação dos neurotransmissores. Na parte inferior, por sua vez, podemos observar um aumento na concentração de serotonina, causado pelo bloqueio da MAO (Fonte: ROCHA, 2011).

1. Inibição de forma irreversível, onde a enzima é inibida de forma definitiva, também comumente conhecida como inibição suicida. Essa inibição faz com que, mesmo interrompendo o uso do medicamento, a ação pode permanecer ainda por alguns dias, o que pode ocasionar uma toxicidade dos substratos da MAO devido ao acúmulo nas fendas sinápticas. Os medicamentos são contraindicados em pessoas com distúrbios cerebrais ou cardiovasculares, doenças hepáticas ou com alguma alteração sanguínea. Também possui riscos de crise hipertensiva (KATZUNG; TREVOR, 2017).

2. Inibição de forma reversível: Esse tipo de inibição atua de forma transitória, uma inibição que pode ser desfeita e, assim, permitindo a ação da MAO sobre os neurotransmissores normalizando seu nível. O que traz uma vantagem nos casos de ingestão com alimentos ricos com tiramina, porque traz um menor risco de crise hipertensiva (AGUIAR et al., 2011).

Os inibidores têm como principais efeitos adversos à hipotensão ortostática, diarreia, edema periférico, taquicardia e ansiedade (AGUIAR et al., 2011). Os IMAO também são divididos em duas classes: IMAO-A e IMAO-B.

As MAO-A são encontradas no sistema nervoso, fígado, trato intestinal e na placenta, se caracterizando pela ação na serotonina e noradrenalina. Os IMAO- A, além de terem ação antidepressiva, eles podem também ter efeito hipertensivo. Outro ponto importante é a ingestão de alimentos ricos em tiramina, isto porque ela eleva a liberação da noradrenalina, ocorrendo um acúmulo do neurotransmissor e, por consequência, ocorre crises significativamente importantes de hipertensão (AGUIAR et al., 2011).

As MAO-B são encontradas nas plaquetas e também no sistema nervoso. Os IMAO-B caracterizam-se por metabolizar o substrato feniletilamina e tem uma associação com sua ação preventiva nos processos neurodegenerativos (STAHL, 2000).

### **Antidepressivos tricíclicos (ADTs)**

---

São os medicamentos de preferência nas depressões graves. Na Figura 4 é possível observar que os ADTs atuam na recaptção da noradrenalina, serotonina e dopamina, e também no bloqueio dos receptores: histamínicos, alfa-adrenérgicos e muscarínicos (MORENO e MORENO, 1999).

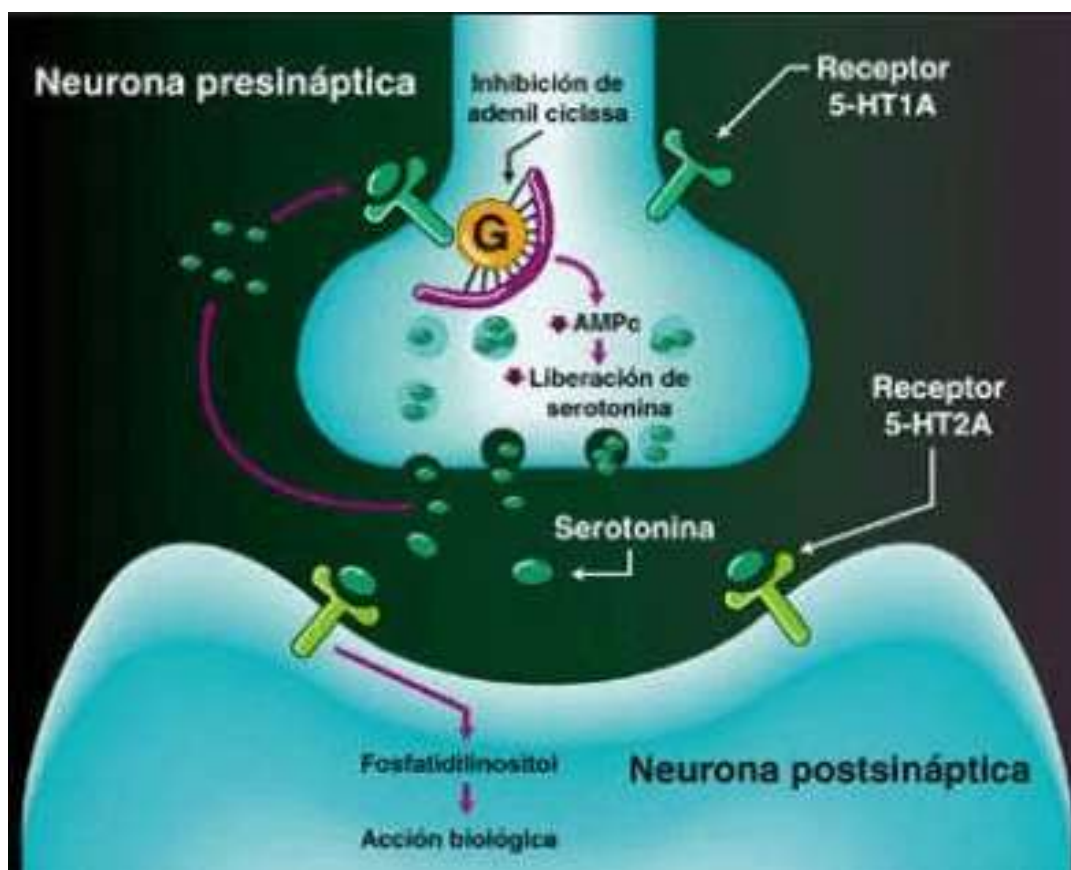
Os efeitos adversos mais conhecidos são: hipotensão ortostática, mioclonias, convulsão, visão turva, boca seca, tremores, constipação, taquicardia, aumento do intervalo QT e hipotensão ortostática. Tendo como causa o bloqueio colinérgico, os ADT's podem piorar o quadro nos pacientes idosos e com déficits cognitivos preexistentes. Quando em altas doses, eles podem causar delirium, complicações em doentes com glaucoma de ângulo estreito ou desencadear retenção urinária em doentes com prostatismo (AGUIAR et al., 2011).



**Figura 4** – Ação dos antidepressivos tricíclicos, onde o bloqueio na recaptação e o bloqueio nos receptores resultam em um aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica (Fonte: RANG et al., 2015).

## Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRSs)

Foram desenvolvidas a partir dos ADTs (Figura 5) e possui uma baixa afinidade pelos receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminas. Seu mecanismo de ação é pelo potente bloqueio das proteínas de recaptação da serotonina (MORENO, 1992). Quando comparados com os ADTs, são tolerados nas doses terapêuticas e isentos de risco em pacientes com doenças cardíacas. Os efeitos adversos estão ligados ao seu efeito serotoninérgico (insônia, náuseas, vômitos diarreia, cefaleia, ansiedade, agitação, acatisia, tremor e disfunção sexual) (AGUIAR et al., 2011).



**Figura 5** – Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, onde ocorre a inibição da recaptura de serotonina no terminal pré-sináptico por se ligarem a proteínas transportadoras, aumentando sua concentração na sinapse (Fonte: psiqweb.med).

### **Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)**

---

O seu mecanismo de ação é uma potente inibição da recaptção de serotonina. Não possui ação no bloqueio dos receptores alfa 1 adrenérgico, no sistema colinérgico e histamínico. Seus efeitos adversos são: náuseas, sonolência, tontura, boca seca, sudorese e insônia. Alguns pacientes manifestam uma elevação da pressão arterial dose-dependente, o que é necessário monitoramento da pressão arterial, durante todo o tratamento (AGUIAR et al., 2011).

### **Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonista ALFA - 2 (IRSA)**

---

O mecanismo de ação ocorre pela ação antagonista nos receptores 5HT2. A trazodona bloqueia o receptor alfa-1 adrenérgico e a liberação de histamina (AGUIAR et al., 2011). A Mirtazapina é um antagonista alfa-2 adrenérgico com ação pré-sináptica, que atua por meio da liberação de serotonina e noradrenalina, onde ocorre uma ação antagonista potente nos receptores 5-HT2 e de 5-HT3 e pouca afinidade nos receptores 5-HT1, o que resulta no aumento da neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. O receptor 5-HT1 é o mediador para o aumento da transmissão noradrenérgica e serotoninérgica (BARKIN et al., 1999; PUZANTIAN, 1998). Na população, sua eficácia é a mesma quando comparada com os ADTs. A Mirtazapina também tem efeito antagonista nos receptores alfa-1 adrenérgico, mas não produz efeito sobre a liberação de serotonina. Sua ação é resumida do aumento noradrenérgico (AGUIAR et al., 2011).

## Outros antidepressivos

---

O mecanismo de ação da tianeptina é pela indução da recaptação da serotonina por meio dos neurônios do córtex, do hipocampo e do sistema límbico. O Reboxetina é um potente inibidor, altamente seletivo da recaptação da noradrenalina (AGUIAR et al., 2011).

A bupropiona é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina, com baixo efeito na recaptação da serotonina. Foi associado a quadros convulsivos, principalmente em doses altas, o que é contraindicado em pacientes com transtornos alimentares e/ou epilepsia. Os efeitos adversos são: taquicardia, vasodilatação, elevação da pressão arterial, insônia, tremor, cefaleia, tontura, agitação e ansiedade (AGUIAR et al., 2011).

### 1.1.3 Interações medicamentosas

Apesar da segurança da eficácia dos antidepressivos, o cuidado é muito importante ao utilizar esses fármacos, devido aos efeitos colaterais. Alguns fármacos da classe dos ADTs podem causar uma sonolência e sedação como, por exemplo, a amitriptilina, já a classe dos ISRS, seus efeitos estão relacionados aos distúrbios gastrointestinais, cefaleia, agitação, pânico, insônia e disfunções sexuais, também os sintomas como distonia, ansiedade e tremores (FLECK et al., 2003).

Os pacientes que fazem o uso dos antidepressivos são geralmente polimedicados, o que faz com que o paciente esteja sujeito à interação medicamentosa. Essa interação interfere na resposta terapêutica, onde, quanto maior for o número de fármacos utilizados pelo paciente, maior vai ser a probabilidade de ocorrer uma interação medicamentosa. Apesar das interações terem uma importância farmacológica muito significativa na clínica, a frequência



dessas interações é pouco descrita na literatura. Um exemplo de interação de extrema importância é a associação da fluoxetina com aminodarona ou imipramina ou amitriptilina, onde essa associação pode aumentar o risco de cardiotoxicidade, com o prolongamento QT, podendo levar ao desenvolvimento de *pointes* (arritmias ventriculares potencialmente letais). É necessário o monitoramento e cuidado ao associar fármacos antiarrítmicos e antidepressivos para prevenir interações desses medicamentos e obter efeitos que são indesejáveis (SCHENKEL et al., 2015). A lista com as interações medicamentosas se encontra no Anexo I.

## 1.2 DOENÇAS CRÔNICAS

As doenças crônicas são patologias de longa duração, muitas vezes não tendo cura. Os tratamentos são longos e, muitas vezes, presentes por toda a vida do paciente. Normalmente observa-se mudanças fisiológicas por período prolongado, ocasionando mudanças na rotina diária, na capacidade física do paciente, na autonomia e no convívio familiar (DUNCAN et al., 2012). A estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), é que as doenças crônicas não transmissíveis seja a causa de 70% das mortes do mundo (MALTA et al., 2017). Elas constituem em um problema de saúde que demanda tratamentos de forma interrupta, necessitando de cuidados que se tornam permanentes (OMS, 2003).

Um dos maiores problemas mundiais de saúde tem sido atribuído às doenças crônicas não transmissíveis, onde tem provocado um número elevado de óbitos prematuros, uma dependência maior e impactos financeiros para as famílias e para o país. A presença de doenças crônicas também está associada à qualidade de vida, onde quanto mais doenças crônicas o paciente for acometido, menor é sua qualidade de vida, um efeito de dose-resposta (BOING et al., 2012). Dor lombar, osteoartrose do joelho e câncer possui um impacto maior na qualidade de vida quando comparados com diabetes e hipertensão (WANG, et al., 2008).

No início dos anos 70, os programas para prevenir doenças crônicas começaram a se tornar projetos de intervenção na comunidade e se intensificaram na década seguinte (MACHADO, 2006). No Brasil, o retrato da expectativa de vida em pacientes com doenças crônicas não é diferente. Segundo a OMS, as principais doenças crônicas não transmissíveis são: doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias e o câncer (PEREIRA et al., 2017).

### 1.3 DEPRESSÃO X DOENÇAS CRÔNICAS

Os sintomas da depressão nos pacientes que estão acometidos de doenças crônicas podem representar uma reação normal da doença. Comparando os dados de toda a população, a prevalência dos sintomas depressivos nos pacientes que estão acometidos com alguma outra doença e que precisam de intervenção medicamentosa é maior. Enquanto em pacientes que sofrem com transtorno depressivo, cerca de 10% necessitam de intervenção terapêutica, nos pacientes que possuem outra comorbidade clínica associada (30%) a intervenção é necessária (JÚNIOR; CORDÁS, 2002).

Mudanças hormonais e fisiológicas do organismo também estão associadas à depressão, o que aumenta a chance de desenvolver doenças crônicas específicas, já que a ela por si é um risco para desenvolver outras comorbidades crônicas. Estudos mostraram uma correlação entre depressão com a diminuição da frequência cardíaca, aumento de níveis de cortisol, ações no sistema nervoso autônomo e fatores metabólicos no eixo hipotálamo-pituitários. Além desses aspectos, mostrou-se também que a depressão também pode levar a insônia e uma menor durabilidade do sono, modulando o comportamento e levando a ocorrência de hipertensão (BOING et al., 2012). Como já relatado, é bidirecional a relação entre a depressão e doenças crônicas o que será avaliado caso a caso.

Pacientes com essa associação de depressão e doenças crônicas tem um maior risco de não aderir às recomendações do profissional de saúde e a percepção dos sintomas físicos são incompreensivelmente aumentados. A depressão aumenta os dias de incapacitação dos pacientes com outras comorbidades clínicas do que o efeito individual da doença clínica (TENG et al., 2005). Existe uma prevalência de depressão em pacientes com um ou mais comorbidade crônica, mesmo com ajustes demográficos, socioeconômicos e uso do serviço de saúde (MOUSSAVI et al., 2007).

### **1.3.1 Diagnóstico da depressão em pacientes com outras comorbidades clínicas**

Os sintomas depressivos são de difícil diagnóstico nos pacientes com associação de outras condições clínicas, por muitas vezes os sintomas clínicos sobrepor os depressivos, ocorrendo um subdiagnóstico e subtratamento da depressão. Devido as dificuldades em avaliar os sintomas e definir o diagnóstico dessa patologia em pacientes que estão com outras doenças clínicas, surgiu a necessidade de definir critérios de classificação, mesmo sem um consenso na literatura (TENG et al., 2005).

O diagnóstico é feito pela caracterização dos episódios depressivos. Alguns dos principais sintomas são: perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, fadiga (mesmo após um esforço mínimo), problemas do sono e diminuição do apetite. Esse manual classifica essa doença como leve, moderada ou grave, sendo que a classificação grave pode ser acompanhada ou não pelos sintomas psicóticos. (QUINTELLA, 2017). Os critérios de ferramenta para o diagnóstico da depressão estão no Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Esses critérios são feitos baseados nos estudos bibliográficos, contendo informações necessárias para todos os profissionais de saúde mental (APA, 2014).

### **1.3.2 Comorbidades clínicas e depressão**

#### **Depressão e cardiopatias**

---

A mortalidade dos pacientes com problemas cardíacos e que estão deprimidos é muito maior quando comparado aos pacientes que não estão acometidos com essa associação. Também se tem um maior risco de desenvolver eventos cardíacos em pacientes

que estão previamente saudáveis, mas estão com depressão. Fatores que foram associados ao mecanismo da depressão, levaram a um pior quadro cardiovascular, como hiperexcitabilidade do eixo hipotálamo hipófise-adrenal, hipercortisolemia, diminuição da variabilidade da frequência cardíaca, níveis séricos aumentados de citocinas e pró-inflamatórias resultando em uma piora da aterosclerose, aumento de agregação plaquetária e hipercoagulabilidade e estresse psicológico. Evidências mostram que o sintoma da depressão prediz melhor que os sintomas somáticos. Mesmo com essa evidência, esses últimos devem ser considerados pois, ao contrário, existiria muitos casos que não seriam diagnosticados (TENG et al., 2005).

Já se sabe que a insuficiência cardíaca pode acelerar o aparecimento ou ser agravada com a presença da depressão, como quando ocorre uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise adrenérgico, o que leva a uma atividade sináptica aumentada, ocasionando aumento ou redução da frequência cardíaca. A relação do aparecimento do quadro depressivo no portador de insuficiência cardíaca pode estar nos fatores concernentes à própria insuficiência cardíaca durante o tratamento, que envolve uso de fármacos, mudanças na dieta e restrição de sódio e álcool, ou na sua vida social. Alguns efeitos dos fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca podem favorecer isolamento social do paciente, como: maior frequência de micção provocada pelos diuréticos, insônia, fadiga, disfunção erétil e disfunção tireoidiana (DE MORAI et al., 2018).

O tratamento para a insuficiência cardíaca traz um importante impacto financeiro. As consequências negativas que essa associação ocasiona estão à baixa qualidade de vida, uma menor tolerância ao exercício, ansiedade, isolamento social, uma maior dependência nas atividades diárias, redução da imunidade e o aumento de frequência de arritmias (DE MORAI et al., 2018). Estão associados os antidepressivos prescritos e um maior risco das

doenças cardíacas. Esses riscos se devem mais à depressão em si, do que os efeitos adversos dos fármacos (SPASOJEVIC et al., 2012).

Na parte farmacológica, os ISRS são os medicamentos de escolha para o tratamento da depressão em pacientes que tem problemas cardíacos. Nos pacientes com doença arterial coronariana, o uso de ISRS diminuiu os sintomas depressivos e trouxe um melhor prognóstico cardiovascular. O mecanismo de ação que possivelmente explicaria esse benefício é uma menor ativação plaquetária e uma vasoconstrição coronariana. Alguns estudos correlacionaram um menor risco de infarto do miocárdio agudo e o antidepressivo (NASSER et al., 2016).

A classe dos ADTs tem seus efeitos adversos bastante conhecidos, como o aumento da frequência cardíaca, hipotensão ortostática, e um prolongamento do intervalo QT. Em um estudo realizado em 2014, onde acompanharam 956 pacientes com doenças coronarianas, foi associado o uso dos ADTs (52,3%) com maior mortalidade em comparação com os pacientes que utilizavam a classe do ISRS (38,2%). Os IMAO tiveram efeitos cardiovasculares mais relevantes na hipotensão ortostática e as crises hipertensivas, onde foram associados nos acidentes vasculares cerebrais (ZIMMERMANN-VIEHOFF et al., 2014).

Devido ao seu efeito adverso, os IMAOs são contraindicados nos pacientes com doença arterial coronariana. No grupo dos ISRSN, o primeiro medicamento a ser utilizado foi a Venlafaxina, que está associada à cardiotoxicidade em doses altas, e relatos na literatura da falência ventricular esquerda, mesmo nos pacientes que não possuíam histórico de doença arterial coronariana. O uso de benzodiazepínicos deve ser feito para as crises de pânico e ansiedade. Além do tratamento farmacológico, são importantes as terapias não medicamentosas, para alcançar um melhor prognóstico e melhorar a qualidade de vida,

diminuir os riscos de evolução das doenças cardiovasculares e a doença arterial coronariana (NASSER, et al, 2016).

### **Depressão e doença endocrinológica**

---

A doença endócrina crônica de importante relevância na associação com a depressão é a Diabetes mellitus. É uma doença crônica, grave, que possui complicações sistêmicas variadas. Os pacientes tendem a ter uma qualidade de vida comprometida (FRÁGUAS et al., 2009). A associação entre diabetes e depressão é clara, uma vez que os pacientes têm o pior controle da glicemia e uma prevalência maior de complicações da diabetes (DE GROOT et al., 2001).

A diabetes é caracterizada por hiperglicemia e associadas a disfunções e insuficiência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina envolvendo processos patogênicos específicos como, por exemplo, destruição das células beta do pâncreas (produtoras de insulina), resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros. Existem evidências que indicam a depressão como um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes. Ao contrário, os pacientes que já são diabéticos têm maiores chances de desenvolver a depressão (FRÁGUAS et al., 2009).

Ainda não está elucidado o mecanismo biológico da associação da depressão e da diabetes. As evidências têm mostrado que existe alterações hormonais e um aumento da ativação imunoinflamatória, o que podem explicar o aumento de riscos de os pacientes deprimidos desenvolverem diabetes. Ao contrário, a alteração do transporte de glicose em

partes específica do cérebro pode favorecer o desenvolvimento da depressão em pacientes com diabetes. Estudos sugeriram que a depressão traz um risco aumentado de desenvolver diabetes do tipo 2 (MUSSELMANN et al., 2003).

Uma estratégia recomendada na literatura para o diagnóstico da depressão em pacientes com diabetes é utilizar outros sintomas daquela doença que não são decorrentes da diabetes, como: perda de peso e de apetite, hipersonia, diminuição da libido e retardo psicomotor (FRÁGUAS et al., 2009).

Os ISRS apresentam baixo efeito anticolinérgico, cardiovascular, hipotensão postural, não altera o peso corporal e tendem a diminuir a glicemia, o que faz ser uma opção de tratamento em pacientes com depressão e diabetes. Essas medicações estão associadas com a redução do nível de glicemia, e têm sido associadas à redução de uso de insulina necessária com o uso de fluoxetina (FRÁGUAS et al., 2009).

Os ADTs, por sua vez, mesmo eficaz no tratamento da depressão, estão associadas ao aumento da glicemia, o que necessita de atenção desses níveis durante o uso. O paciente que tem diabetes e que são depressivos tem a percepção dos sintomas aumentados quando comparados com os pacientes que não tem depressão. Essas medicações juntamente com os tetracíclicos, em particular a imipramina, nortriptilina e maprotilina (fármacos com ação noradrenérgica), podem causar um aumento de glicemia inibindo a liberação de insulina no pâncreas. Os efeitos adversos dos ADTs podem ampliar os sintomas da diabetes, por ter atividade anticolinérgica e anti-histaminica, o que possibilita a ocorrência de hipotensão postural e sintomas cardiovasculares. Também pode ocorrer aumento do peso e existem descrições que, no início do tratamento, eles podem causar hipoglicemia. Devido a todos esses efeitos, essas medicações não devem ser consideradas de primeira escolha (FRÁGUAS et al., 2009).



Os IMAOs diminuem o substrato de gliconeogênese, o que pode causar uma hipoglicemia. As associações da classe dos IMAO com os hipoglicemiantes orais podem trazer riscos de hipoglicemia importante, potencial de aumento de peso e com as limitações alimentares, faz com que seu uso seja dificultado (FRÁGUAS et al., 2009).

### **Depressão e doenças renais**

---

A doença renal crônica é uma doença que traz graves consequências físicas, como alteração metabólica causada pela retenção das toxinas da urina, micro inflamação e alterações vasculares, e danos psicológicos ao paciente, o que reduz consequentemente a qualidade de vida. É um processo de adaptação longa para essa condição clínica, onde o paciente precisa lidar com as limitações e mudanças em sua rotina (NIFA; RUDNICKI, 2010).

A insuficiência renal é uma doença de condição mórbida, sem expectativa de cura, resultante de fatores variados, como causa hipertensão arterial sistêmica, diabetes, entre outras situações clínicas que leva os pacientes a fazerem o uso de vários medicamentos. Aquela doença se manifesta muitas vezes por não se ter um acompanhamento adequado e não detectar a doença precocemente. A hemodiálise é um tratamento feito por uma máquina que constitui na retirada das substâncias tóxicas e o excesso de líquidos. Esse procedimento dura em média duas a quatro horas, sendo necessária a frequência do paciente até o local de tratamento, o que torna difícil a adaptação, o que pode incluir a ocorrência de alteração do prognóstico e a adesão do paciente. A depressão está comumente associada às doenças renais crônicas, mas os motivos dessa relação ainda são desconhecidos (CONDÉ et al, 2010; NIFA; RUDNICKI, 2010).

Existem poucos estudos que avaliam a relação da depressão e doenças renais, não se tem estudos suficientes para avaliar a eficácia do uso dos antidepressivos nos pacientes que tem associação de depressão e doenças crônicas. Na realidade, de todos os estudos feitos, os mais estudados foram os pacientes que participavam de programas de diálise em doença renal terminal, sendo que os estudos poderiam envolver pacientes com hemodiálise, diálise peritoneal ou os dois, o que dificultou a análise dos resultados sobre as principais complicações desta associação (TENG et al., 2005).

### **Depressão e oncologia**

---

Algumas evidências apontam que a prevalência da depressão nos pacientes com câncer aumenta a gravidade da doença, a dor e aumento da incapacidade. A maioria dos pacientes com câncer tem probabilidade de apresentar sintomas de estresse emocional, principalmente no momento do diagnóstico (CROYLE et al., 2010).

Vários fatores dificultam o diagnóstico da depressão em pacientes oncológicos como, por exemplo, o luto antecipado, o conceito de que a depressão em uma doença grave, como o câncer, seja inevitável ou que seja uma resposta esperada. Existe a sobreposição dos sintomas do câncer na depressão, como anorexia, redução de peso, insônia, perda de interesse, perda de energia, déficit cognitivo e uma lentidão psicomotora. Alguns medicamentos, como os corticoides, tamoxifeno, ou complicações clínicas como o hipotireoidismo e hipertireoidismo, anemia e metástase cerebral podem trazer uma pré-disposição para a depressão (BOTTINO et al., 2009).

Os usos dos antidepressivos parecem ser eficazes na redução dos sintomas da depressão nos pacientes com câncer (RAISON; MILLER, 2003). Um ponto significativo dos antidepressivos é que nos pacientes que são tratados com os eles apresentam um menor uso dos serviços médicos. Um paciente da oncologia associado à depressão tem indicação para iniciar o tratamento psicofarmacológico. Existem estudos suficientes que mostram sua segurança e eficácia, principalmente os ISRS, que estão associados poucos efeitos adversos graves e também pouco frequentes (BOTTINO et al., 2009).

Os medicamentos devem ser ajustados para cada paciente, pois alguns fármacos quimioterápicos podem causar uma maior vulnerabilidade somática. Com isso, o uso dos antidepressivos deve ser feita com um cuidado maior, levando em consideração alguns fatores, como: a possibilidade do ocorrer síndromes específicas na administração dos antidepressivos com os quimioterápicos, efeitos anticolinérgico e arrítmicos da classe dos antidepressivos tricíclicos, os efeitos pró-eméticos dos ISRS e os efeitos farmacocinéticos dos antidepressivos sobre o metabolismo de outros fármacos. Os efeitos adversos podem ser utilizados pelos efeitos benéficos como, por exemplo: A mirtazapina (um antagonista dos receptores 5HT<sub>2</sub> e 5HT<sub>3</sub>), pode ser eficaz como analgésico adjuvante e um anti-emético, também pode ter efeito sedativo e aumentar o apetite. A benzodiazepina pode ser útil no tratamento da ansiedade em um período curto, principalmente na fase de grande estresse, mas se o paciente estiver depressivo, o tratamento de escolha são os ISRS, que também reduz a ansiedade (FONSECA, 2010).

A dextroanfetamina, o metilfenidato e a pemolina são psicoestimulantes e são uma alternativa muito eficaz, especialmente indicados para o tratamento da depressão em pacientes com câncer em fase terminal ou em pacientes graves. Esses medicamentos tem

uma ação mais rápida que os antidepressivos e aumentam a concentração e a energia, e em doses baixas, melhoram o apetite e promovem a sensação de bem-estar (FONSECA, 2010).

Os pacientes que fazem uso de vários medicamentos têm baixa tolerância para os efeitos adversos e necessitam de um efeito rápido para a melhora dos sintomas. Nos últimos anos, vem alargando o tratamento psiquiátrico nos pacientes da oncologia, à medida que vem surgindo uma maior disponibilidade de fármacos, que melhoram os sintomas que normalmente vem acompanhado com o câncer, como: sintomas psicológicos, náusea, vômito, dor e fadiga. Os medicamentos cujos efeitos colaterais tenham atuação benéfica na situação clínica do paciente, como ganho de peso, efeito antiemético ou efeito contra a dor podem orientar a escolha dos antidepressivos (BOTTINO et al., 2009).

A adesão ao tratamento é reduzida significativamente nos pacientes com câncer e que estão deprimidos, afetando negativamente a qualidade de vida e a mortalidade dos pacientes com câncer, o que torna essencial o diagnóstico e o tratamento da depressão (SILVA, 2017). Mesmo que não se tenha evidências de que a depressão seja a causa de algum tipo de câncer, a relação entre o declínio da sobrevida e a presença da depressão é clara. A sobrevida também pode estar sendo reduzida devido aos fatores imunológicos estarem comprometidos por causa da depressão (RAISON; MILLER, 2003).

O tratamento da depressão e ansiedade deve ser feito com abordagens farmacológica, terapêuticas e psicossociais. A psicoterapia nos pacientes metastático mostraram resultados positivos, onde reduziram aqueles sintomas, a dor, a capacidade de confrontar os problemas e aumentar consideravelmente à sobrevida do paciente em até 18 meses trazendo, conseqüentemente, uma melhora na sua qualidade de vida (BOTTINO et al, 2009, SPIEGEL; GIESE-DAVIS, 2003, TENG et al., 2005).

## **Depressão e síndromes dolorosas crônicas**

---

A dor é uma ocorrência bem desagradável e seu conceito vem mudando ao longo do tempo, sendo que ela favorece o desenvolvimento da depressão. A depressão e ansiedade também podem anteceder ou predispor no desenvolvimento de dores crônicas., podendo ser circunstancial ou constante na vida do indivíduo (CASTRO et al., 2006). A depressão, a ansiedade e a dor estão interligadas e associadas ao pior desfecho quando comparados com a condição de forma individual. São necessárias pesquisas para indicar se o tratamento da dor alivia os sintomas da depressão ou se tratar os sintomas depressivos alivia a dor. Esses pontos abrem um espaço para se investigar a abordagem psicoterápica e farmacoterapia dos pacientes com dor crônica (CASTRO et al., 2011). Uma síndrome dolorosa crônica que tem ganhado bastante destaque na literatura e a síndrome da fibromialgia.

A definição da fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica, de origem não inflamatória, de causas desconhecidas que manifestam no músculo esquelético, podendo ter sintomas em outros sistemas, sendo complicado para os pacientes identificarem o local da dor, muitas vezes acaba sendo apontadas regiões articulares, sem saber identificar se a dor é articular, óssea ou muscular. A prevalência da fibromialgia é de pessoas entre 30 a 50 anos, podendo ocorrer em crianças e também em pessoas na terceira idade.

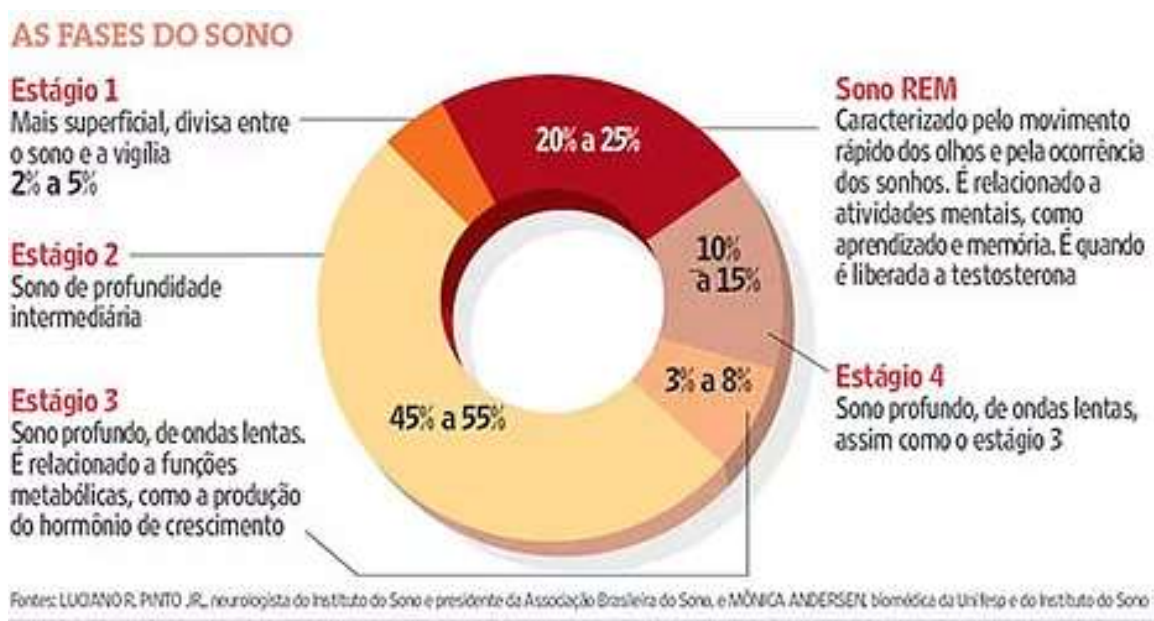
O impacto que a fibromialgia traz na qualidade de vida é bastante negativo. Este impacto está associado com a intensidade da dor e com a redução da capacidade funcional. O seu diagnóstico é muito importante para uma orientação terapêutica adequada. A hipótese de que a fibromialgia seja uma variante da doença crônica ainda não foi comprovada. Não tem exames específicos (laboratoriais e imagem) que sejam uteis para o diagnóstico da

fibromialgia, com exceção em pacientes que estejam com outras doenças associadas concomitantemente. Os diagnósticos diferenciais estão definidos no DSM-V.

Para o tratamento, a doença não tem características completamente psicológica ou completamente física, sendo que exames físicos fornecem poucos resultados. A sensação de dor nesses pacientes é real e os sintomas da depressão podem ter como causa a dor. Alguns sintomas que acompanham a síndrome da fibromialgia e que estão presentes na maioria dos pacientes é o sono não reparador, o que reflete na restauração de energia e, por consequência, resulta em cansaço; fadiga; sensação de inchaço, especialmente nas mãos, antebraço e trapézio, onde não tem relação com qualquer tipo de processo inflamatório. Outros sintomas são: cefaleia, tontura, dor torácica atípica, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, necessidade de urgência para a micção, dificuldade de se concentrar e uma falta de memória, entre outros (PROVENZA et al., 2004).

O objetivo do tratamento da fibromialgia é o alívio da dor e tratar desordens específicas associadas, como: qualidade do sono, reestabelecer o equilíbrio emocional, melhorar o condicionamento físico e a fadiga. O fator determinante da evolução da doença é a atitude, por isso a importância de o paciente assumir uma atitude positiva em relação à terapia (PROVENZA et al., 2004).

Os ADTs melhoram os distúrbios do sono e diminui as alterações de humor potencializando o efeito analgésico dos opioides endógenos, promovendo a analgesia periférica e central aumentando a duração da fase 4 do sono N-REM (PROVENZA et al, 2004). A figura 6 ilustra o ciclo das fases do sono e dá um panorama geral de como esse processo ocorre.



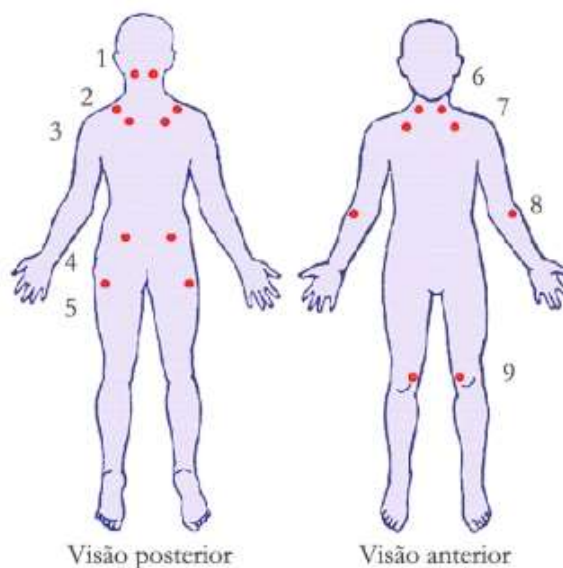
**Figura 6** – O ciclo das fases do sono (Fonte: Instituto do Sono).

A amitriptilina e a ciclobenzaprina têm uma eficácia e tolerabilidade semelhantes no tratamento da fibromialgia. A amitriptilina melhora a fadiga, nos sintomas dolorosos e no sono. A ciclobenzaprina é uma droga utilizada como miorrelaxante e não tem efeitos antidepressivos, mas sua eficácia na atenuação dos sintomas depressivos é significativa (PROVENZA et al., 2004).

Os ISRS, principalmente a fluoxetina, são utilizados no tratamento em pacientes com fibromialgia. Quando utilizada com um fármaco tricíclico amplifica ação, atenuando a dor, melhorando o sono e a qualidade de vida (PROVENZA et al., 2004).

Os benzodiazepínicos não devem ser utilizados com certa rotina nos pacientes com fibromialgia, devido à dependência química. A maioria dos fármacos dessa classe modifica a estrutura do sono e diminui o tempo de ondas delta durante o sono profundo. O alprazolam aumenta o efeito quando associado com o antiinflamatório não hormonal (PROVENZA et al., 2004).

Os analgésicos indicados como alternativa para o tratamento coadjuvante da fibromialgia são o paracetamol e a dipirona. A associação do cloridrato de tramadol e o paracetamol colaboram para uma melhora da dor nesses pacientes, mas não reduz o número de tender points (PROVENZA et al., 2004). A figura 7 ilustra alguns desses tender points.



**Figura 7** –Tender points - pontos dolorosos específicos em sítios anatômicos previamente estabelecidos (Fonte: BUENO, 2012.).



## **2 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Considerando o panorama demonstrado nesta revisão, observa-se o quão é necessário ter uma visão completa no cuidado nos pacientes com depressão, uma vez que vem se revelando com uma doença de grande impacto e crescente entre a população mundial, com estimativa de ser a doença mais incapacitante em 2020. Pacientes depressivos que estão acometidos com outras doenças crônicas precisam de uma atenção maior da equipe de saúde, olhando o paciente como um todo e uma investigação completa, para ter o diagnóstico correto e, assim, fornecer o melhor tratamento para esses pacientes, recuperando a saúde e/ou melhorando a qualidade de vida. Protocolos clínicos também são relevantes para um melhor impacto na vida dessa situação, gerando impactos positivos para a saúde pública.

O índice de mortalidade e um maior agravamento da comorbidade clínica nos pacientes que estão deprimidos é muito maior do que nos pacientes que não estão com depressão em todos os casos. O impacto é claramente relevante nos resultados no tratamento farmacológico e na vida do paciente. Os fatores que levam os pacientes que já estão diagnosticados com alguma doença crônica a desenvolver a depressão se revelaram um ponto relevante a ser estudado, da mesma forma os motivos que levam os pacientes deprimidos a desenvolverem alguma doença crônica, já que esses dois pontos não estão completamente esclarecidos. É necessário mais pesquisa sobre a associação da depressão e doença crônica, tanto no tratamento farmacológico quanto das causas patológicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAN HET ROT, M., MATHEW, S. J., CHARNEY, D. S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. **Canadian Medical Association Journal**, v. 180, n. 3, p. 305-313, 2009.

AGUIAR, C. C., CASTRO, T. R., CARVALHO, A. F., VALE, O. C., SOUSA, F. C., & VASCONCELOS, S. M. Antidepressant drugs. **Acta Médica Portuguesa**, v. 24, n. 1, p. 91-98, 2011.

ALEXOPOULOS, G. S., BUCKWALTER, K., OLIN, J., MARTINEZ, R., WAINSCOTT, C., KRISHNAN, K. R. R. Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment. **Biological Psychiatry**, v. 52, n. 6, p. 543-558, 2002.

ALMEIDA, A. M., MELEIRO, A. M. A. S., ALEXANDRINA, M. A. S. Revisão: Depressão e insuficiência renal crônica: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 22, n. 1, p. 192-200, 2000

ALVES, L. C., RODRIGUES, R. N. Determinantes da autopercepção de saúde entre idosos do Município de São Paulo, Brasil. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, v. 17, p. 333-341, 2005.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.

BAHLS, S. C. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. **Interação em Psicologia**, v. 3, n. 1, 1999.

BARKIN, R. L., CHOR, P. N., BRAUN, B. G., SCHWER, W. A. A trilogy case review highlighting the clinical and pharmacologic applications of mirtazapine in reducing polypharmacy for anxiety, agitation, insomnia, depression, and sexual dysfunction. **Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, v. 1, n. 5, p. 142, 1999.

BIEDERMAN, J., FARAONE, S. V., HIRSHFELD-BECKER, D. R., FRIEDMAN, D., ROBIN, J. A., ROSENBAUM, J. F. Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. **American Journal of Psychiatry**, v.158, n. 1, p. 49-57, 2001.

BISSCHOP, M. I., KRIEGSMAN, D. M., DEEG, D. J., BEEKMAN, A. T., VAN TILBURG, W. The longitudinal relation between chronic diseases and depression in older persons in the community: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, n. 2, p. 187-194, 2004.

BOING, A. F., MELO, G. R., BOING, A. C., MORETTI-PIRES, R. O., PERES, K. G., Peres, M. A. Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 617-623, 2012.

BOTTINO, S. M. B., FRÁGUAS, R., GATTAZ, W. F. Depression and cancer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, p. 109-115, 2009.

BUENO, R. C., ABREU, M. F., PIRES, G. N., ROGER-SILVA, D. Exercício físico e fibromialgia/Physical exercise and fibromyalgia. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 20, n. 2, 2012

CASTRO, M. M. C., QUARANTINI, L., BATISTA-NEVES, S., KRAYCHETE, D. C., DALTRO, C., MIRANDA-SCIPPA, Â. Validity of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic pain. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 56, n. 5, p. 470-477, 2006.

CASTRO, M. M., QUARANTINI, L. C., DALTRO, C., PIRES-CALDAS, M., KOENEN, K. C., KRAYCHETE, D. C., OLIVEIRA, I. D. Comorbidade de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com dor crônica e o impacto sobre a qualidade de vida. **Rev Psiquiatria**, v. 38, n. 4, p. 126-9, 2011.

CIRAULO, D.A., SHADER, R.I., GREENBLATT, D.J., CREELMAN, W. Drug interaction in psychiatry. **United States Pharmacopeial**, 2nd edition, Baltimore (Maryland), 1999

CONDÉ, S. A. D. L., FERNANDES, N., SANTOS, F. R. D., CHOUAB, A., MOTA, M. M. E. P. D., BASTOS, M. G. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 3, p. 242-248, 2010.

COOPER, J. K., HARRIS, Y., MCGREADY, J. Sadness predicts death in older people. **Journal of aging and health**, v. 14, n. 4, p. 509-526, 2002.

CROYLE, R. T., ROWLAND, J. H. Mood disorders and cancer: A National Cancer Institute perspective. **Biological Psychiatry**, 2003.

COSTA, R. A., SOARES, H. L. R., TEIXEIRA, J. A. C. Benefícios da atividade física e do exercício físico na depressão. **Revista do Departamento de Psicologia**. UFF, v. 19, n. 1, p. 273-274, 2007

DE GROOT, M., ANDERSON, R., FREEDLAND, K. E., CLOUSE, R. E., LUSTMAN, P. J. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 63, n. 4, p. 619-630, 2001.

DE MORAIS, E. R., DE SOUSA CARVALHO, C., EUQUERES, L., VIANA, F. P., FANTINATI, A. M. M., RASSI, S. Qualidade de vida e sintomas de depressão e ansiedade em portadores de insuficiência cardíaca crônica. **EVS-Estudos Vida e Saúde**, v. 45, n. 1, 2018.

DEL PORTO, J. A. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 06-11, 1999.

DOS SANTOS, J. B. L., VILELA, L. R. Correlação da teoria imunológica e da depressão maior e proposição de método quantitativo complementar para diagnóstico deste transtorno. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6, n. 3, 2018.

DRZYZGA, Ł. R., MARCINOWSKA, A., OBUCHOWICZ, E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies. **Brain Research Bulletin**, v. 79, n. 5, p. 248-257, 2009.

DUARTE, M. B., REGO, M. A. V. Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 691-700, 2007.

DUNCAN, B. B., CHOR, D., AQUINO, E. M., BENSENOR, I. M., MILL, J. G., SHMIDT, M. I., BARRETO, S. M. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 126-134, 2012

FERRARI, F., VILLA, R. F. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological to the current clinical evidence. **Molecular Neurobiology**, v. 54, n. 7, p. 4847-4865, 2017.

FLECK, M. P. D. A., LAFER, B., SOUGEY, E. B., PORTO, J. A. D., BRASIL, M. A., JURUENA, M. F. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2003

FONSECA, J. P. F. **Depressão no doente oncológico**. 2010. Dissertação de Mestrado

FRÁGUAS, R., SOARES, S. M. D. S. R., BRONSTEIN, M. D. Depression and diabetes mellitus. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 36, p. 93-99, 2009.

HARRIS, M.G., HOBBS, M.J., BURGESS, P.M., PIRKIS, J.E., DIMINIC, S., SISKIND, D.J., WHITEFORD, H.Á. Frequência e qualidade do tratamento de saúde mental para transtornos afetivos e de ansiedade entre adultos australianos. **The Medical Journal of Australia**, v. 202, n. 4, p. 185-189, 2015.

HASHIMOTO, K., SHIMIZU, E., IYO, M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. **Brain Research Reviews**, v. 45, n. 2, p. 104-114, 2004.

JÚNIOR, A. S., CORDÁS, T. A. Depressão e ansiedade. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 59, n. 4, p. 221-228, 2002.

KATS, M. M., KOSLOW, S. H., MAAS, J. W., FRAZER, A., BOWDEN, C. L., CASPER, R., REDMOND, E. The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. **Psychological Medicine**, v. 17, n. 2, p. 297-309, 1987.

KATZUNG, BERTRAM G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica-13**. McGraw Hill Brasil, 2017.

LAFER, B. Depressão no ciclo da vida. In: **Depressão no ciclo da vida**. 2000.

LAFER, B., VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 12-17, 1999.

LUSTMAN, P. J., CLOUS, R. E. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 19, n. 2, p. 113-122, 2005

MACHADO, A. M. Doenças crônicas. **Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 1, p. 0-0, 2006

MALTA, D. C., SILVA, M. M. A. D., MOURA, L. D., MORAIS NETO, O. L. D. A implantação do Sistema de Vigilância de Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil, 2003 a 2015: alcances e desafios. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 4, p. 661-675, 2017.

MANJI, H. K., DREVETS, W. C., CHARNEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nature medicine**, v. 7, n. 5, p. 541, 2001.

MILLS, T. L. Comorbid depressive symptomatology: isolating the effects of chronic medical conditions on self-reported depressive symptoms among community-dwelling older adults. **Social Science & Medicine**, v. 53, n. 5, p. 569-578, 2001

MORENO, R. A. A escolha do antidepressivo nos transtornos de humor: papel da nortriptilina. **J Bras Psiquiatr**, v. 41, n. supl. 1, p. 33s-35s, 1992.

MORENO, R. A., MORENO, D. H. Antidepressivos Tricíclicos. **Condutas em Psiquiatria**. 3ª edição. São Paulo: Lemos Editorial, p. 135-161, 1999.

MORENO, R. A., MORENO, D. H., SOARES, M. B. D. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24-40, 1999.

MOUSSAVI, S., CHATTERJI, S., VERDES, E., TANDON, A., PATEL, V., USTUN, B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 851-858, 2007.

MUSSELMAN, D.L, BETAN, E., LARSEN, H. e PHILLIPS, L.S. Relação da depressão com os tipos 1 e 2 de diabetes: epidemiologia, biologia e tratamento. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 317-329, 2003.

NASSER, F. J., dE ALMEIDA, M. M., DA SILVA, L. S., DE ALMEIDA, R. G. P., BARBIRATO, G. B., MENDLOWICZ, M. V., MESQUITA, C. T. Doenças Psiquiátricas e

o Sistema Cardiovascular: Interação Cérebro e Coração. **Int J CardiovascSci**, v. 29, n. 1, p. 65-75, 2016.

NIFA, S., RUDNICKI, T. Depressão em pacientes renais crônicos em tratamento de hemodiálise. **Revista da SBPH**, v. 13, n. 1, p. 64-75, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial. 2003.

PEREIRA, D. N., TOLENTINO, G. P., SOARES, V., VENÂNCIO, P. E. M. Qualidade de vida de pessoas com doenças crônicas. **Cinergis**, v. 18, n. 3, p. 216-221, 2017.

PERITO, M. E. S., FORTUNATO, J. J. Marcadores biológicos da depressão: uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. **Rev Neurocienc**, v. 20, n. 4, p. 597-603, 2012.

POLSKY, D., DOSHI, J. A., MARCUS, S., OSLIN, D., ROTHBARD, A., THOMAS, N., THOMPSON, C. L. Long-term risk for depressive symptom safter a medical diagnosis. **Archives of internal medicine**, v. 165, n. 11, p. 1260-1266, 2005.

PROVENZA, J. R., POLLAK, D. F., MARTINEZ, J. E., PAIVA, E. S., HELFENSTEIN, M., HEYMANN, R., SOUZA, E. J. R. Fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 443-449, 2004.

PUZANTIAN, T. Mirtazapine, an antidepressant. **American Journal of Health-system pharmacy**, v. 55, n. 1, p. 44-49, 1998.

QUINTELLA, R. R. Questões acerca do diagnóstico da depressão e sua relação com o campo médico e científico. **Psicologia Argumento**, v. 28, n. 60, 2017.

RAISON, C. L., MILLER, A. H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 9, p. 1554-1565, 2003.

SCHENKEL, M., SIMÃO, J., SCHWANBACH, K. H., DE FÁTIMA COLET, C. Interação medicamentosa em usuários de antidepressivos do sistema público de um município do sul do Brasil. **Ciência & Saúde**, v. 8, n. 3, p. 107-114, 2015.

SILVA, J. DEPRESSÃO EM DOENTES ONCOLÓGICOS. **Revista de Psiquiatria Consiliar e de Ligação**, v. 25, n. 1 e 2, 2017

SMITH, G. H. Public Access to Drug Information in the United States. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 58, n. 1, p. 98-102, 1994.

SOUZA, F. G. D. M. Tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 18-23, 1999.

SPASOJEVIC, N., JOVANOVIC, P., DRONJAK, S. Maprotiline treatment differentially influences cardiac  $\beta$ -adrenoreceptors expression under normal and stress conditions. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4, p. 793-799, 2012.

SPIEGEL, D., GIESE-DAVIS, J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 269-282, 2003

STAHL, S. M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. **Cambridge university press**, 2000.

TENG, C. T., HUMES, E. D. C., DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 149-159, 2005

VON WERNE BAESs, C., JURUENA, M. F. Psicofarmacoterapia para o clínico geral. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 50, n. supl1., p. 22-36, 2017

WANG, H. M., BEYER, M., GENSICHEN, J., GERLACH, F. M. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: cross sectional survey. **BMC Public Health**, v. 8, n. 1, p. 246, 2008.

ZIMMERMANN-VIEHOFF, F., KUEHL, L. K., DANKER-HOPFE, H., WHOOLEY, M. A., OTTE, C. Antidepressants, autonomic function and mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. **Psychological medicine**, v. 44, n. 14, p. 2975-2984, 2014

## Anexos

As interações medicamentosas, separados por classe dos antidepressivos:

- **Interações dos Inibidores da Monoaminoxidase**

---

### Interações medicamentosas - IMAOs

#### Medicamentos

Anticolinérgicos

Antidepressivos

Anti-hipertensivos

Álcool

Agentes hipoglicemiantes

Aminas simpatomiméticas

Suplementação dietética

Succinilcolina

Triptofano

#### Interação

Potencialização dos efeitos

A associação, quando indicada, deve respeitar algumas regras: início simultâneo e emprego de doses menores. *Risco menor:* amitriptilina, nortriptilina. *Risco considerável:* imipramina, clomipramina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina

Reserpina: excitação autonômica, agitação, hipertensão; Clonidina: hipertensão. Tiazídicos:

potencialização de efeitos hipotensores. Guanetidina: inibição dos efeitos anti-hipertensivos

Crises hipertensivas com bebidas ricas em tiramina ( ver lista de cuidados especiais)

Pode haver potencialização do efeito hipoglicemiante de insulina e hipoglicemiantes contendo sulforiluréia

Hipertensão, agitação, febre, convulsões, coma

Cuidado com suplementações que contenham tirosina

O uso de fenelzina pode levar a apnéia prolongada

Delirium, mioclonias, hipomania

#### Fontes:

Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman W. Drug interaction in psychiatry. 2<sup>nd</sup> edition, Baltimore (Maryland), 1995.

United states pharmacopeial. Dispensing information (USP-DI). Drug information for the health care professional. 19<sup>th</sup> edition. Massachusetts (USA): Micromedex Inc., 1999.

---

- **Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)**

**Agentes anticolinérgicos:** a administração conjunta de ADTs e antiparkinsonianos pode levar à potencialização de efeitos atropínicos. Sintomas de síndrome anticolinérgica podem ocorrer, tais como: ansiedade, agitação, desorientação, disartria, comprometimento de memória, alucinações, mioclonias, convulsões, taquicardia, arritmias, midríase, elevação da temperatura corporal, obstipação intestinal e retenção urinária

**Anticoagulantes:** relatos de casos isolados sugerem cuidados na interação entre anticoagulantes e antidepressivos tricíclicos, especialmente no que se refere à análise do tempo de protrombina em pacientes que recebem tratamentos combinados

**Anticonvulsivantes:** a carbamazepina pode aumentar o metabolismo de imipramina, doxepina e amitriptilina, reduzindo em 42% a 50 % os níveis plasmáticos; ADTs reduzem o limiar convulsígeno e podem comprometer o efeito de barbitúricos; os níveis plasmáticos da fenitoína podem ser elevados pela imipramina, mas não por nortriptilina ou amitriptilina

**Anti-hipertensivos:** a guanetidina não deve ser utilizada em pacientes que fizerem uso de antidepressivos bloqueadores de recaptação de norepinefrina; a clonidina também deve ser



evitada; metildopa e diuréticos tiazídicos podem ser empregados, evitando hipotensão e hipocalcemia; verapamil e diltiazem podem inibir a metabolização de imipramina por interação no sistema citocromo P450, podendo ser necessário reduzir a dose do antidepressivo

**Bloqueadores histamínicos H2:** a cimetidina pode inibir a metabolização hepática de ADTs, elevando níveis séricos e risco de toxicidade; ela pode aumentar a biodisponibilidade de imipramina, porém não de nortriptilina; suspender a cimetidina do paciente em uso crônico de ADTs pode reduzir os níveis séricos terapêuticos; sugere-se monitoração plasmática ao introduzir e retirar cimetidina

**Levodopa:** a associação pode ter efeito sinérgico nos sistemas colinérgicos e catecolaminérgicos, aumentando efeitos colaterais

**Quinidina:** associação com desipramina pode aumentar os níveis séricos e o risco de toxicidade

**Reserpina:** a reserpinadepleta agudamente monoaminasintraneuronais; a associação pode levar a efeitos colaterais como diarreia, vasodilatação cutânea ou mesmo sintomas maniformes; recomenda-se cuidado nesta combinação

**Aminas simpatomiméticas:** a administração de noradrenalina ou outras aminas simpatomiméticas em pacientes recebendo ADTs pode levar a efeito sinérgico, aumentando o tônus simpático

---

Fonte: Moreno, R. A., Moreno, D. H., & Soares, M. B. D. M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 24-40.

- **Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs)**

<b>Medicamento</b>	<b>Exemplos</b>	<b>Interação – efeitos</b>
Anorexígenos	Fenfluramina, dextro-fenfluramina, fenteramina	Aumento de efeitos serotoninérgicos. Relato de casos de mania e psicoses na combinação.
Antiarrítmicos	Propafenona, flecainida	Aumento do nível plasmático de antiarrítmicos devido a inibição do metabolismo
Antibióticos	eritromicina	Aumento do nível plasmático de citalopram devido a inibição do metabolismo via CYP 3A4
Anticonvulsivantes	Barbitúricos	Inibição do metabolismo de barbitúricos por fluoxetina; diminuição dos níveis plasmáticos de ISRS devido à indução enzimática
	Carbamazepina, fenitoína	Aumento no nível plasmático de carbamazepina ou fenitoína por inibição do metabolismo com fluoxetina e fluvoxamina; elevação no nível de fenitoína por sertralina. Diminuição nos níveis plasmáticos de ISRS; vida média da paroxetina reduzida em 28%
	Valproato, ácido valproico, divalproex	Aumento de náusea com fluvoxamina e carbamazepina. Aumento no nível de valproato (> 50%) com fluoxetina. Valproato pode aumentar o nível plasmático de fluoxetina
Anticoagulantes	Warfarin	Perda do controle anticoagulante com fluoxetina – dados contraditórios. Aumento de 65 % no nível plasmático de warfarin com fluvoxamina e paroxetina; aumento de sangramento. Aumento da razão protrombina ou na resposta INR com paroxetina e sertralina
Antidepressivos	Amitriptilina, desipramina, imipramina, trazodona	Elevação do nível plasmático de tricíclicos com fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina devido a liberação da fração ligada a proteínas e por inibição do metabolismo oxidativo; pode ocorrer com doses elevadas de sertralina
IMOs irreversíveis	Clomipramina, trazodona	Aumento no nível de desipramina (aproximadamente 50 %) com citalopram
	Fenelzina, tranilcipromina	Efeito aditivo em depressão resistente. Aumento do efeitos serotoninérgicos
		Casos relatados de síndrome hipermetabólica (serotoninérgica) e morte. Sugere-se esperar 5 semanas na troca. Aumento no nível de tranilcipromina (aproximadamente 15%) relatado com paroxetina
RIMA	Moclobemida	Efeito aditivo em depressão resistente; cuidado com a síndrome serotoninérgica
ISRD	Bupropion	Efeito aditivo em depressão resistente. Bupropion pode reverter as disfunções sexuais dos ISRS. Casos de ansiedade, pânico, delirium e mioclonias têm sido relatados com fluoxetina devido à inibição do metabolismo do bupropion (via CYP 3A4 e 2D6), competição pela ligação proteica e efeito farmacológico aditivo.
Antifúngicos	Cetoconazol, itraconazol	Aumento no nível de citalopram devido à inibição metabólica via CYP 3A4
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol	Relato de casos de sintomas cardíacos incluindo taquicardia sinusal intermitente, contração atrial prematura, respiração curta e hipotensão ortostática com fluvoxamina e fluoxetina; quedas devido à inibição do metabolismo do antihistamínico levando a acúmulo de compostos parentes e resultando em efeitos cardíacos (loratidina, cetirizina e tefoxenadina são considerados seguros)
Antipsicóticos	Clorpromazina, flufenanzina, haloperidol, pimozide, clozapina, risperidona, olanzapina	Aumento no nível de neurolépticos (mais do que 100% relatado com haloperidol e fluvoxamina ou fluoxetina) (2 a 7 vezes com clozapina e fluvoxamina, 76% com fluoxetina e 40-50% com paroxetina e sertralina); podem piorar os efeitos extrapiramidais e a acatisia, especialmente se o antidepressivo é adicionado logo no curso da medicação neuroléptica. Pode ser útil para sintomas negativos da esquizofrenia. Efeito somatório em TOC
Ansiolíticos	Bupiriona	
Benzodiazepínicos	Alprazolam, diazepam, bromazepam	Podem potencializar o efeito anti-obsessivo. O efeito ansiolítico da bupiriona pode ser antagonizado. Aumento no nível de bupiriona (3 vezes) por fluvoxamina. Aumento no nível de alprazolam, bromazepam e diazepam por fluvoxamina e fluoxetina devido a inibição do metabolismo; pequena diminuição (13%) na depuração de diazepam foi relatada com sertralina. Aumento de sedação e prejuízo psicomotor e memória
Beta bloqueadores	Propranolol, metoprolol	Diminuição da frequência cardíaca e síncope (efeito aditivo) foi relatado
	Pindolol	Aumento de efeitos colaterais, letargia e bradicardia com fluoxetina e fluvoxamina devido a diminuição do metabolismo de beta bloqueadores (aumento de 5 vezes no nível de propranolol com fluvoxamina). Aumento no nível de metoprolol (100%) com citalopram
		Aumento na concentração de serotonina em sítios pós sinápticos; aumento no início na resposta terapêutica. Aumento na vida média do pindolol (aproximadamente 28%) com fluoxetina; aumento no nível plasmático com paroxetina devido à inibição do metabolismo via CYP 2D6
Benzotropina		Aumento no nível plasmático de benzotropina com paroxetina
Cafeína		Aumento nos níveis de cafeína com fluvoxamina devido a inibição do metabolismo via CYP 1A2; a vida média aumenta de 5 a 31 horas. Aumento do nervosismo e insônia
Bloqueadores de canal de cálcio	Nifedipina, verapamil	Aumento de efeitos colaterais (cefaléia, rubor, edema) devido à inibição na depuração de bloqueadores de canal de cálcio por fluoxetina
	Diltiazem	Bradicardia em combinação com fluvoxamina

Cimetidina		Inibição do metabolismo e aumento nos níveis de sertralina (aproximadamente 25%) e paroxetina (aproximadamente 50%)
Cisaprida		Interação com fluoxetina, fluvoxamina e nefazodona; inibição do metabolismo de cisaprida via CYP 3A4 resultando em aumento nos níveis da droga mãe com possível efeito cardiovascular
Claritromicina		Relato de caso de aumento nos níveis de fluoxetina com delirium
Depressores do SNC	Álcool, antihistamínicos	Potencialização do efeito depressor do SNC; risco baixo. A taxa de absorção de fluvoxamina aumenta com etanol
	Hidrato de cloral	Aumento de sedação e efeitos colaterais com fluoxetina devido à inibição do metabolismo de hidrato de cloral
Ciclobenzaprina		Aumento dos efeitos colaterais da ciclobenzaprina com fluoxetina devido à inibição do metabolismo
ciproheptadina		Relato de reversão do efeito antidepressivo e antibulímico da fluoxetina e paroxetina
Digoxina		Diminuição no nível de digoxina em 185 relatada com paroxetina
Diidroergotamina		Aumentado efeito serotoninérgico com o uso intravenoso – EVITE. Uso oral, retal ou subcutâneo pode ser feito com monitorização
Ginkgo biloba		Possível aumento de petéquias e sangramentos devido a combinação do efeito anti-hemostase
Suco de toronja		Diminuição no metabolismo de fluvoxamina e sertralina resultando em aumento nos níveis plasmáticos
Insulina		Relato de aumento de sensibilidade à insulina
Lítio		Aumento do efeito serotoninérgico. Relato de mudanças no nível e na depuração de lítio. Cuidado com fluoxetina e fluvoxamina; neurotoxicidade e convulsões relatadas. Aumento do tremor e náusea relatados com sertralina e paroxetina. Efeito antidepressivo aditivo em depressão resistente
L-triptofano		Pode resultar em toxicidade central e periférica; síndrome hipermetabólica (serotoninérgica)
IMAO - B	L-deprenil (selegilina)	Casos de síndrome serotoninérgica, hipertensão e mania quando combinado com fluoxetina
Narcóticos	Codeína, oxycodona, hidrocodona	Diminuição do efeito analgésico com fluoxetina e paroxetina devido à inibição do metabolismo da substância ativa – morfina, aximorfona e hidromorfona, respectivamente
	Pentazocina, tramadol	Relatos de toxicidade excitatória (serotoninérgica) com fluoxetina, e pentazocina; com paroxetina, sertralina e tramadol
	Dextrometorfan	Relatadas alucinações visuais com fluoxetina
	Metadona	Elevação no nível de metadona de 10 a 100% com fluvoxamina
	Morfina, fentanil	Aumento de analgesia
Omeprazol		Aumento no nível de citalopram devido à inibição do metabolismo via CYP 2C19
Prociclidina		Aumento no nível de prociclidina com paroxetina (aproximadamente 40%)
Inibidor de protease	Ritonavir	Aumento no nível de sertralina devido à competição pelo metabolismo; aumento moderado no nível de fluoxetina e paroxetina. Efeitos colaterais cardíacos e neurológicos relatados com fluoxetina devido à elevação no nível de ritonavir (aumento de 19% AUC)
Fumo - tabagismo		Aumenta o metabolismo de sertralina em 25% via CYP 1A2
Estimulantes	Anfetamina, metilfenidato, pemoline	Potencialização do efeito na depressão. Distúrbio e TOC, em pacientes com comorbidade de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
Sulfoniluréia	Glyburida, tolbutamida	Aumento de hipoglicemia relatada em diabéticos. Aumento no nível de tolbutamida devido à redução (até 16%) na depuração com sertralina
Agentes antidiabetes		
Sumatriptan, zolmitriptan		Possível aumento de efeitos serotoninérgicos; exacerbação de enxaqueca relatado na combinação
Tacrina		Aumento no nível de tacrina com fluvoxamina; pico plasmático aumenta até 5 vezes e diminuição na depuração em 88% devido à inibição do metabolismo via CYP 1A2
Teofilina via		Aumento no nível de teofilina com fluvoxamina devido à diminuição do metabolismo CYP 1A2
Drogas tireoideanas	Triiodotironina (T3-liotironina)	Potencialização do efeito antidepressivo. Elevação sérica de tiroxina (e redução na concentração da tiroxina livre) relatados com sertralina
Zolpidem		Relato de alucinações e delirium quando combinado com sertralina e paroxetina

Fonte: Bezchilnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9<sup>th</sup> ed. Toronto (Canada): Hogrefe & Huber Publishers; 1999.

- Inibidor seletivo de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)

Tabela 7 - Interações farmacológicas da venlafaxina

Medicamento	Exemplo	Interação – efeito
Antidepressivo IMOA irreversível	Fenelzina	EVITE; possibilidade de crises hipertensivas e serotoninérgicas
RIMA	Moclobemida	Aumento do efeito em NE e 5-HT; cuidado – não há dados sobre a segurança da combinação
Antipsicóticos	Haloperidol	Aumento no pico plasmático e na AUC de haloperidol; sem alteração na vida média
Cimetidina		Aumento no nível plasmático de venlafaxina devido à diminuição na depuração em 43%; aumento no pico de concentração em 60%
IMAO - B	Selegilina	Relato de reação serotoninérgica
Inibidor de protease	Ritonavir	Diminuição moderada na depuração de venlafaxina

Fonte: Bezchilnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9<sup>th</sup> ed. Toronto (Canada): Hogrefe & Huber Publishers; 1999

- Inibidores de recaptura de serotonina e antagonista alfa 2 (IRSAs)

Medicamento	Exemplo	Interação – efeito
Alcool		Uso agudo ou de curta duração reduz metabolismo de primeira passagem de antidepressivos e aumentam os níveis plasmáticos; uso crônico induz metabolização enzimática e diminuem seu nível plasmático
Anticolinérgicos	Antiparkinsonianos e antihistamínicos	Aumentam o efeito anticolinérgico; aumento no risco de hipertermia, confusão, retenção urinária, etc.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína	Aumento no nível de carbamazepina ou fenitoína devido à inibição do metabolismo com trazodona; aumento no nível de carbamazepina com nefazodona.
	Carbamazepina, barbitúricos, fenitoína	Diminuição no nível de trazodona e nefazodona devido à indução enzimática
Anticoagulante	Warfarin	Diminuição no tempo de protrombina com trazodona
Antidepressivo IMAO irreversível	Fenelzina, tranilcipromina	Dose baixas de trazodona (25 a 50 mg) usadas no tratamento da insônia induzida pelo antidepressivo
RIMA	Moclobemida	Efeito antidepressivo aditivo na depressão resistente; observar efeitos serotoninérgicos
ISRD	Bupropion	Efeito aditivo na depressão resistente
ISRS	Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina	Elevação no nível de IRSa (devido à liberação da ligação proteica e inibição do metabolismo oxidativo); monitorizar nível plasmático e sinais de toxicidade. O metabólito da nefazodona (mCPP) aumenta 4 vezes com fluoxetina. Efeito aditivo na depressão resistente
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol	Inibição do metabolismo de antihistamínicos (via CYP 3A4) levando a acúmulo da substância mãe e resultando em efeitos adversos cardíacos; potencialização do prolongamento QT (níveis elevados porém seguros de loratidina, cetirizina e terfenadina)
Antihipertensivos	Betanidina, clonidina, debrisoquina, metildopa, guanetidina, reserpina	Diminuição do efeito antihipertensivo devido à inibição de receptores alfa-adrenérgicos
	Acetazolamida, diuréticos tiazídicos	Aumento da hipotensão
Antipsicóticos	Clorpromazina, haloperidol, perfenazina	Aumento no nível de qualquer um. Potenciação do efeito hipotensor com trazodona
Ansiolíticos	Alprazolam, triazolam, midazolam	Aumento no nível de benzodiazepínicos metabolizados por oxidação com nefazodona; triazolam em 500%, alprazolam em 34% e desmetildiazepam em 67%
Depressores do SNC	Hipnóticos, antihistamínicos, benzodiazepínicos	Aumento da sedação e depressão do SNC
Colestiramina		Se dados em conjunto, diminuição na absorção do antidepressivo
Cisaprida		Aumento no nível de cisaprida com nefazodona devido à inibição do metabolismo via CYP 3A4, com possível efeito colateral cardiovascular
Ciclosporina		Aumento no nível de ciclosporina com nefazodona (aproximadamente 70%) devido à inibição do CYP 3A4
Digoxina		Aumento no nível de digoxina, com possível toxicidade com trazodona e nefazodona
Suco de toranja		Diminuição no metabolismo de nefazodona via 3A4
Insulina		Hipoglicemia relatada com nefazodona
Lítio		Efeito antidepressivo aditivo
L-triptolano		Efeito antidepressivo aditivo; monitorar efeitos serotoninérgicos
IMAO - B	L-deprenil (Selegilina)	Relato de reações serotoninérgicas
Inibidor de protease	Ritonavir	Aumento no nível plasmático de trazodona e nefazodona devido à diminuição no metabolismo
Sinvastatina		Inibição do metabolismo da sinvastatina pela nefazodona (via 3A4); aumento no nível e efeitos adversos – relato de miositis, rabdomiolis
Sulfoniluréias	Tolbutamida	Aumento de hipoglicemia
Drogas tireoideas	Triiodotironina (T3-lictrona), L-tiroxina	Efeito aditivo antidepressivo em depressão resistente

Fonte: Bezchilnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9<sup>th</sup> ed. Toronto (Canada): Hogrefe & Huber Publishers; 1999.

- **Inibidor seletivo de recaptura de dopamina (ISRD)**

---

**Interações medicamentosas do bupropion**

<b>Substância</b>	<b>Efeito</b>
Álcool	o uso concomitante de álcool ou a interrupção abrupta em indivíduos que fazem uso crônico podem aumentar o risco de convulsões; o uso de álcool deve ser evitado
Inibidores da Monoaminoxidase	Associação contra-indicada, pois pode potencializar os efeitos tóxicos do bupropion. Após a suspensão dos IMAO, deve-se manter intervalo de 14 dias antes da introdução do bupropion
Ritonavir	Interação no citocromo P450. Pode elevar as concentrações plasmáticas do bupropion, aumentando o risco de convulsões. O uso deve ser feito com cautela até estudos mais consistentes
Medicações que diminuem o limiar convulsivo: sígemo-ADTs, clozapina, fluoxetina, haloperidol, lítio, maprotilina, tioxantenos, trazodona	Aumento do risco de convulsões

*Fonte:* Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9<sup>th</sup> ed. Toronto (Canada): Hogrefe & Huber Publishers; 1999.

---

- **Antidepressivo noradrenérgico e específico serotoninérgico (ANES)**

---

**Interações medicamentosas da mirtazapina**

<b>Substância</b>	<b>Efeito</b>
Álcool	Efeitos aditivos, uso concomitante não recomendado
Depressores do SNC	Efeitos aditivos, uso concomitante não recomendado
IMAOs	Uso contra-indicado, deve-se observar o intervalo de 14 dias após a suspensão do IMAO para introduzir a mirtazapina, e 14 dias para a troca de mirtazapina por IMAO
Anti-hipertensivos	Pode haver aumento dos efeitos hipotensores

*Fonte:* Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs. 9<sup>th</sup> ed. Toronto (Canada): Hogrefe & Huber Publishers; 1999.

---